

Universitätsspital Zürich
Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. R. Probst

Arbeit unter Leitung von KD Dr. med. J. E. Bohlender und Prof. Dr. med. P. Ott

**Charakterisierung von laryngealen Kontaktgranulomen:
Retrospektive Analyse von Symptomen, begünstigenden
Faktoren und Therapieformen**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Nadine Torn
von Hünenberg ZG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. R. Probst
Zürich 2013

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung	5
2.1 Ätiopathogenese.....	7
2.2 Symptome	9
2.3 Therapieformen	9
3. Wissenschaftliche Fragestellung	11
4. Methode	12
4.1 Patienten	12
4.2 Daten	12
4.3 Hypothesen	13
4.4 Statistik	13
5. Resultate.....	14
5.1 Allgemeine Angaben	14
5.2 Diagnostik.....	14
5.3 Befunde	15
5.4 Symptome	15
5.5 Begünstigende Faktoren	16
5.6 Therapieformen	17
5.7 Outcome und Operationsmethoden	18
5.8 Übersicht aller Resultate	21
6. Diskussion.....	23
6.1 Patientengut und Befund	23
6.2 Symptome	23
6.3 Begünstigende Faktoren	24
6.4 Therapieformen	27
6.5 Outcome	30
6.6 Stärken und Limitationen der Studie	33
6.7 Unbeantwortete Fragen	33
6.8 Fazit.....	34
7. Literaturverzeichnis.....	35
8. Verdankungen.....	38
9. Curriculum Vitae	39

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Das laryngeale Kontaktgranulom stellt eine seltene, gutartige und bisher wenig an grösseren Kollektiven erforschte Erkrankung der Stimmlippen dar. In der Literatur bestehen unterschiedliche Auffassungen bezüglich der Ursache, Entstehung und Entwicklung sowie der Therapie. Das Ziel dieser Studie ist die Analyse eines grösseren Patientenguts hinsichtlich Symptomatik, begünstigender Faktoren, Therapieformen und Behandlungserfolg (Outcome). Unterschiede und Ähnlichkeiten zu der bereits bestehenden Literatur werden aufgezeigt sowie die daraus folgenden Schlüsse diskutiert.

Methode: Retrospektive Datenanalyse von 42 Patienten (40 Männer, 2 Frauen) mit laryngealem Kontaktgranulom, welche von Juni 1983 bis Juni 2011 an der Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich behandelt wurden. Ausgewertet wurden alle Patienten mit ICD-Kodierung J38.2 und J38.3 sowie vollständiger Dokumentation von Symptomen, möglichen Ursachen, Therapieformen und Outcome. Intubationsgranulome wurden angesichts der klaren Ätiologie nicht berücksichtigt.

Resultate: Das laryngeale Kontaktgranulom trat bevorzugt bei Männern im mittleren Alter (Mittelwert 52 Jahre) auf. Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag bei 573 Tagen (SD 996) respektive 18,8 Monaten. Bei der Mehrheit der Patienten kamen mehrere Symptome (Mittelwert > 2), begünstigende Faktoren (Mittelwert > 2) und Therapieformen (Mittelwert > 2) vor.

Hinsichtlich der Symptomatik haben Heiserkeit (52% / 95% Konfidenzintervall: 38;67%), Räusperzwang und / oder trockener Hals (48% / 95% KI: 33;62%), Husten (40% / 95% KI: 27;56%) und gastroösophageale Refluxbeschwerden (38% / 95% KI: 25;53%) gemäss 95% Konfidenzintervall (95% KI) die grösste Häufigkeit aufgewiesen. Als mögliche begünstigende Faktoren überwogen der gastroösophageale Reflux (55% / 95% KI: 40;69%) und eine erhöhte Stimmbelastung (52% / 95% KI: 38;67%). Die Verabreichung von Protonenpumpeninhibitoren (81% / 95% KI: 67;90%) war die Therapieform mit der grössten Häufigkeit. Danach folgten Stimmschonung und / oder -hygiene (60% / 95% KI: 44;73%) sowie Operation (50% / 95% KI: 36;64%), welche in der Häufigkeit gemäss 95% Konfidenzintervall keine Unterschiede aufzeigten. Die Mehrzahl der Patienten (74% / 95% KI: 59;85%) erhielt eine multimodale Therapie (≥ 2 Therapien). 45% (n=10) der Patienten mit Stimmbelastung in Beruf oder Freizeit erhielten eine logopädische Stimmtherapie. Dies ist statistisch nicht signifikant häufiger als bei Patienten ohne vermehrte Stimmbelastung (p=0,25).

Betrachtet man das Outcome zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle, so wies die Mehrheit der Patienten (67% / 95% KI: 52;79%) einen Therapieerfolg mit kompletter Remission des

Kontaktgranuloms auf. Eine partielle Remission wiesen 24% (95% KI: 13;39%) auf und einen unveränderten Zustand präsentierten 9% (95% KI: 4;22%). 43% (95% KI: 29;58%) der Patienten gaben zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle an, beschwerdefrei zu sein. Ein Rezidiv versus kein Rezidiv trat insgesamt bei 33% der operierten Patienten (50%) auf, was statistisch signifikant ist ($p=0,009$). Das Auftreten eines Rezidivs nach erfolgter Operation geschah im Mittel nach 84 Tagen (SD 38,5 Tage) respektive 2,8 Monaten.

Die zwei angewandten Operationsmethoden - CO₂-Laser und kaltes Instrumentarium - zeigten beim Patientenkollektiv keine Unterschiede zwischen den Häufigkeiten auf (48% / 95% KI: 28;68% versus 52% / 95% KI: 32;72%). Auch in Bezug auf die Rezidive war keine Diskrepanz erkennbar (43% / 95% KI: 16;75% versus 57% / 95% KI: 25;84%).

Bei den unimodalen Therapien wurde eine komplette Remission am besten mit der Operation erreicht (81% (n=17) versus 52% (n=11) ohne Operation, $p=0,1$). Der p-Wert zeigt eine Tendenz zur Signifikanz. Bei den multimodalen Therapien (≥ 2 Therapien) war die Kombination der Protonenpumpeninhibitoren und Operation mit 83% (n=15) am erfolgreichsten (versus 54% (n=13) ohne Therapie, $p=0,057$) und der Erfolg statistisch tendenziell signifikant besser.

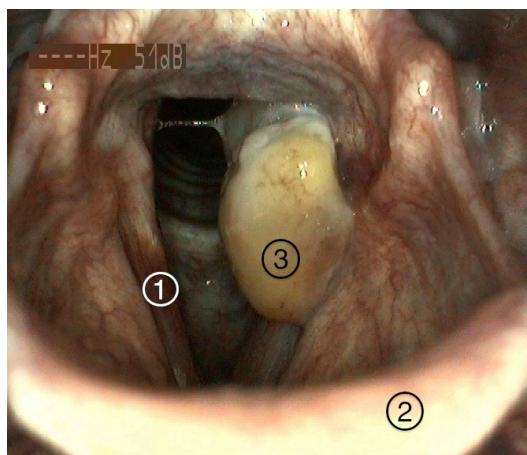
Interpretation: Diese Studie stimmt hinsichtlich der Geschlechtsverteilung, dem Alter sowie der Symptomatik mehrheitlich mit der bisherigen Literatur überein. Bezüglich der begünstigenden Faktoren muss angenommen werden, dass der gastroösophageale Reflux eher ein indirekt wirkender Faktor und nicht Hauptauslöser des laryngealen Kontaktgranuloms ist. Dies wurde aus dem vergleichsweise schwachen Outcome der Protonenpumpeninhibitoren-Therapie geschlossen. Das Ausmass der Stimmbelastung konnte aufgrund fehlender objektiver Daten nicht präzisiert werden. Das könnte erklären, weshalb Patienten mit erhöhter Stimmbelastung keine vermehrte Stimmtherapie erhielten. Somit besteht hinsichtlich der Ätiopathogenese weiterhin Unklarheit. Der beste Therapieerfolg mit einer Operation - entweder als Einzel- oder Kombinationstherapie - spricht gegen die bisherigen Resultate der existierenden Literatur. Trotz der guten Ergebnisse gab es immer noch eine signifikant erhöhte Rezidivhäufigkeit nach Exzision. Dies muss in Zusammenschau der Literatur kritisch diskutiert werden und bedarf weiterer Klärung.

2. Einleitung

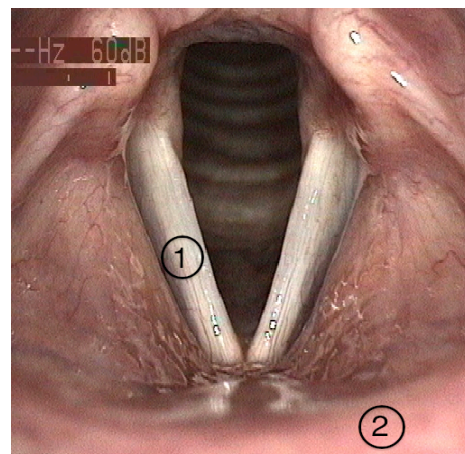
Das laryngeale Kontaktgranulom ist ein seltenes Krankheitsbild, welches sich im hinteren Drittel der Stimmlippen - im Bereich der Processus vocales der Aryknorpel - präsentiert. Häufig erscheint es in Form eines Gewebeplus mit korrespondierendem Ulkus. Es ist eine gutartige Veränderung, welche hauptsächlich Männer betrifft und ausschliesslich einseitig auftritt [1].

Differentialdiagnostisch kommen vaskuläre Läsionen (Hämangiom, Kaposi-Sarkom, Angiosarkom), entzündliche Prozesse (Morbus Wegener, Morbus Crohn, Sarkoidose), Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Histoplasmose, Coccidioidomykose, Blastomykose, Syphilis, Lepra) sowie das Plattenepithelkarzinom in Frage [2-4]. Intubationsgranulome sind als Sonderform zu betrachten. Andere benigne Stimmlippenerkrankungen wie Stimmlippenpolypen, -knötchen und Kehlkopfpapillome stellen eine Entität für sich dar und sind von den Kontaktgranulomen abzugrenzen.

Die erste Benennung und ätiopathogenetische Beschreibung des Kontaktgranuloms respektive Kontaktulkus im englischsprachigen Raum erfolgte im Jahre 1928 durch Jackson [5]. Bereits im Jahre 1887 wurde dieselbe Erscheinung - „[...] eine länglich ovale wulstförmige Anschwellung [...]“, mit mittiger Grube am hinteren Ende des Stimmbandes - von Virchow [6] als Pachydermia laryngis beschrieben.



Kontaktgranulom links



Normaler Larynx

Legende: 1) Plica vocalis 2) Epiglottis 3) Kontaktgranulom

Quelle: Abteilung Phoniatrie und Klinische Logopädie der ORL-Klinik Universitätsspital Zürich

Histologische Untersuchungen von Miko [7] im Jahre 1989 zeigten, dass ein Kontaktgranulom aus einem Schleimhautulkus besteht und von Gewebetrümmern, entzündlichem Exsudat und Granulationsgewebe in variierendem Ausmass bedeckt ist.

Ein dreischichtiger Aufbau ist erkennbar [7]:

1. Die tiefste Schicht ist kapillarreich und enthält Kollagenfasern, deren Masse gegen die Oberfläche hin abnimmt. Das Interstitium kann Hämosiderinablagerungen aufweisen.
2. Die mittlere Schicht beinhaltet fast ausschliesslich radiär angeordnete Fibroblasten.
3. Die oberste Schicht besteht aus fibrinösem Exsudat und Gewebetrümmern mit unterschiedlicher Dicke.

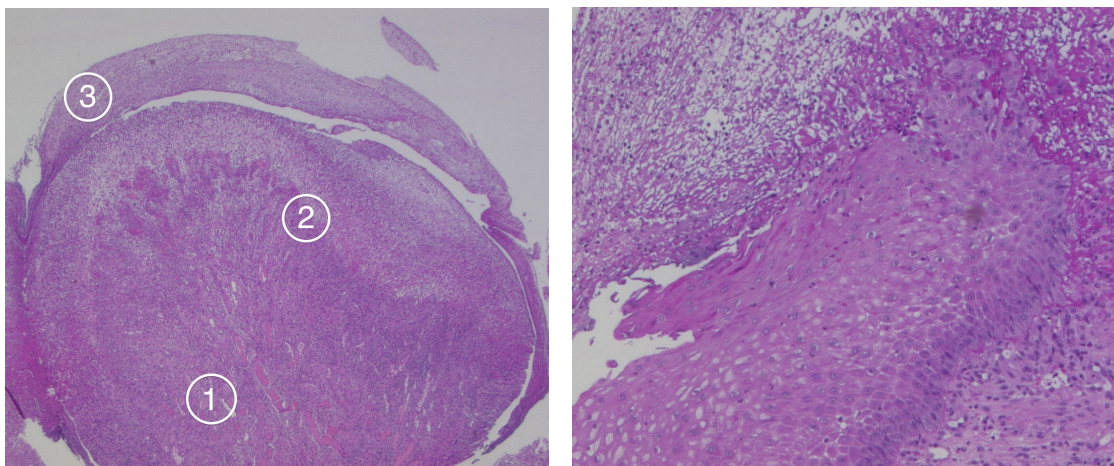


Bild links: Übersicht eines Kontaktgranuloms mit dreischichtigem Aufbau

Bild rechts: Detailansicht eines ulzerierten Plattenepithels umgeben von Fibrin mit eingestreuten neutrophilen Granulozyten, nekrotischem Gewebe sowie Granulationsgewebe mit Gefässen und Fibroblasten

*Quelle: Institut für Klinische Pathologie des Universitätsspitals Zürich. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.
Vergrösserung: 12.5 / 100*

Zur Abklärung eines Kontaktgranuloms gehören eine umfassende Anamnese sowie eine fachärztliche, klinische Untersuchung durch den Otorhinolaryngologen und / oder Phoniater mittels Lupenlaryngoskopie oder direkter Laryngoskopie in Intubationsnarkose. Meistens ist das typische Bild einer Ulzeration oder einer nodulären Gewebemasse - von grauer oder roter Farbe und einer Grösse von 2 bis 15 mm - im Bereich der posterioren Stimmlippen eindeutig [2]. Bei Unklarheit sollte eine Videostroboskopie durchgeführt werden. „Ein phonatorischer Stillstand der Stimmlippenmukosa [...] spricht für [ein] infiltratives Wachstum und muss bioptisch zum Ausschluss eines Malignoms abgeklärt werden“ [1].

2.1 Ätiopathogenese

Im deutschsprachigen Raum wird allgemein der Begriff Kontaktgranulom verwendet. Bezüglich der Ätiopathogenese bestehen aber noch heutzutage unterschiedliche Auffassungen. Jackson [5] und sein Sohn beschrieben in einem Artikel im Jahre 1935 erstmals den Hammer-Amboss-Mechanismus, wobei aufgrund falscher Stimmbildung ein Processus vocalis auf den anderen trifft und mechanischen Schaden setzt. Jackson [5] beschrieb die Entstehung des Kontaktgranuloms primär als oberflächliche Ulzeration im Bereich des posterioren Larynx. Die Hauptursache sah er im übermässigen Stimmgebrauch, und die Therapie der Wahl war eine mehrwöchige Stimmruhe. Bei ausbleibender Heilung nach zwei Monaten empfahl er die Exzision zum Ausschluss einer Malignität oder Tuberkulose.

Eine von Sieron und Johannsen [8] sowie Hoffman et al. [2] erfolgte Einteilung von Kontaktgranulomen anhand der Ursache ist umfassender und wird bis heute verwendet. Gemäss Hoffman et al. [2] gibt es eine mechanische und eine entzündliche Genese. Sieron und Johannsen [8] erweiterten das mechanische Entstehungsmodell um funktionelle Ursachen (Tabelle 1 und 2).

Unter dem Begriff funktionelle Dysphonie werden Erkrankungen der Stimme zusammengefasst, welche eine Veränderung des Stimmklanges und der stimmlichen Leistungsfähigkeit mit sich bringen, ohne dass eine krankhafte, organische Veränderung am Kehlkopf besteht [9]. Dies kann sich in unterschiedlichsten Symptomen wie Heiserkeit, Stimmermüdung, Einschränkung der Stimmlautstärke, Engegefühl, Schluckbeschwerden und Fremdkörpergefühl im Hals äussern. Somit können Phonationstraumata im Rahmen von funktionellen Dysphonien aufgrund einer Fehlbelastung des Gewebes auftreten [1]. Laryngeale Traumen ohne erhöhte Stimmbelastung können durch vermehrten Husten oder Räusperzwang verursacht werden [2].

Tabelle 1. **Mögliche Ursachen für die Entstehung eines Kontaktgranuloms (nach Hoffman et al. [2])**

Mechanisch

Phonationstrauma
nicht phonationsbedingtes Larynxtrauma

Entzündlich

gastroösophagealer Reflux
infektiös
postnasale Rhinorrhoe
allergisch
idiopathisch

Tabelle 1. Mögliche Ursachen für die Entstehung eines Kontaktgranuloms nach Hoffman et al (2001)

Tabelle 2.	Mögliche Ursachen für die Entstehung eines Kontaktgranuloms (nach Sieron und Johannsen [8])
Fehlgebrauch der Stimme bei normalen Schleimhautverhältnissen	
zu tiefe Stimmgebung	
zu laute Stimmgebung	
andere funktionelle (einschliesslich psychogene) Stimmstörungen	
Internusschwäche	
Mechanische Komponente	
vermehrter Husten oder ständiger Räusperzwang (chronische Bronchitis, Tuberkulose usw.)	
Adduktionsasymmetrie und andere Bauanomalien	
Entzündlich veränderte Schleimhaut bei normaler Stimmbelastung durch lokale Schleimhautirritation	
chronische Sinusitis, Tonsillitis, Laryngitis	
Allergie	
gastroösophagealer Reflux	
Nikotin- und Alkoholabusus	

Tabelle 2. Mögliche Ursachen für die Entstehung eines Kontaktgranuloms nach Sieron und Johannsen (1992)

2.2 Symptome

So vielfältig wie die begünstigenden Faktoren sein können, präsentiert sich auch die Symptomatik mit Heiserkeit, Fremdkörpergefühl, Sprechermüdung, Räusperzwang, trockenem Hals, Schluckschmerz, ausstrahlendem Schmerz, Husten und / oder Refluxbeschwerden. Selten kann es auch zu Dyspnoe kommen.

Cooper und Nahum [10] unterschieden drei bislang nicht revidierte Stadien bei der Entwicklung eines Kontaktgranuloms:

	Befund	Symptome
1. Stadium	minimales Ödem mit Rötung der Interarytänoidregion ohne Zerstörung der Schleimhautoberfläche	Stimmermüdung und Heiserkeit, regredient nach Stimmruhe
2. Stadium	Entzündung des Mukoperichondriums und Ausbildung eines Ulkus am gegenüberliegenden Processus vocalis	permanente Heiserkeit, Stimmermüdung und gelegentliche Schmerzen beim Sprechen und Schlucken. Stimmruhe erbringt nur kurzfristige Erleichterung
3. Stadium	freigelegte Knorpeloberfläche und Bildung von reaktiv wallförmigem Granulationsgewebe	starke, anhaltende Heiserkeit und Schmerzen beim Schlucken und Sprechen mit nur geringfügiger Erleichterung durch Stimmruhe

Tabelle 3. Entwicklungsstadien des Kontaktgranuloms nach Cooper und Nahum (1967)

Laut Cooper und Nahum [10] entsteht initial eine Läsion mit ulzerierter Oberfläche (Gewebeminus), welche sich im Verlauf durch die überschüssige Bildung von Granulationsgewebe zu einem Gewebepplus verändert. Benjamin [11] postulierte, dass das Ulkus und Granulom als zwei verschiedene Entitäten anzusehen sind. Andere Autoren [2-4,7,12-19] sahen die zwei Begriffe als eine Einheit, was dem derzeit gängigen Verständnis entspricht.

2.3 Therapieformen

Der initiale Therapieansatz von Jackson [5] mit absoluter Stimmruhe und operativer Abtragung war lange Zeit die Therapie der Wahl. Erst im Jahre 1947 kam es zu einem Umdenken. Peacher und Holinger [20] legten die Vorteile der Stimmtherapie dar. Sie konnten zeigen, dass eine logopädische Behandlung die Heilungsphase im Vergleich zur Stimmruhe oder Operation deutlich verkürzt [21]. Zudem kam es unter dieser Behandlungsmethode viel seltener zu Rezidiven [22]. Damit wurde die Stimmtherapie - auch bei keiner oder nur leichter Stimmbelastung - die Methode der Wahl [10,13,22-25].

Die mögliche Rolle des gastroösophagealen Reflux wurde erstmals 1968 durch Cherry und Margulies [26] diskutiert. Sie beschrieben 3 Patienten mit Kontaktgranulomen, welche gegenüber Stimmruhe, Stimmtherapie, Antibiotika und Steroiden resistent waren, jedoch mit Antazida und Refluxmanagement Heilung aufwiesen.

Auch die Rolle des psychosomatischen Faktors wurde schon früh erkannt und folglich eine Psychotherapie empfohlen [23].

Eine weitere Therapiestrategie - Botulinumtoxin-Injektionen in die betroffene Stimmlippe - wurde 1995 durch Nasri et al. [12] erläutert. Die Studie konnte bei insgesamt 6 behandelten Patienten Erfolg aufweisen und erklärte die positive Wirkung aufgrund der Druckreduktion im Bereich der posterioren Glottis, womit eine weitere Gewebeschädigung verhindert werden konnte.

Im Jahre 2010 stellte Carroll et al. [19] die Hypothese einer Begünstigung des Kontaktgranuloms durch Glottisinsuffizienz auf. Aufgrund eines zu kleinen Patientenkollektivs konnte jedoch nicht schlüssig aufgezeigt werden, ob eine Stimmlippenaugmentation alleine oder zusammen mit der Granulomexzision erfolgreicher ist.

Alternativ berichteten Wang et al. [18] anhand einer Studie mit 53 Patienten, dass eine Remission des Kontaktgranuloms bei der Mehrheit der Fälle ohne Therapie möglich war. 81% der Kontaktgranulome remittierten vollständig in einer gemittelten Zeitperiode von 30,6 Wochen.

Generell wird eine individuelle, kausalitätsbezogene Therapiestrategie verfolgt. Eine Operation wird aufgrund der hohen Rezidivrate nur erwogen, wenn klinisch der Karzinomverdacht nicht ausgeschlossen werden kann oder eine Verlegung der Atemwege besteht [2,8,27].

3. Wissenschaftliche Fragestellung

Ziel dieser Studie ist, das Kontaktgranulom bezüglich Symptomatik, begünstigenden Faktoren, Therapieformen sowie Outcome anhand einer Analyse von retrospektiven Daten zu untersuchen. Unterschiede und Ähnlichkeiten zu der bereits bestehenden Literatur sollen aufgezeigt und die daraus folgenden Schlüsse diskutiert werden.

4. Methode

4.1 Patienten

Für die vorliegende Studie wurden Patientendaten der Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich von Juni 1983 bis Juni 2011 retrospektiv analysiert. Als Informationsquelle diente eine Liste mit ICD-Kodierung J38.2 (Stimmlippenknötchen) und J38.3 (sonstige Krankheiten der Stimmlippen: Abszess, Granulom, Hyperkeratose, Leukoplakie, Parakeratose und Phlegmone der Stimmlippen sowie Vocal Cord Dysfunction), welche total 570 Patienten umfasst. Es wurden alle erwachsenen Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit laryngealem Kontaktgranulom und vollständiger Dokumentation von Symptomen, möglichen Ursachen, Therapieformen und Outcome berücksichtigt. Intubationsgranulome wurden aufgrund der klaren Ätiologie ausgeschlossen. Schliesslich konnten insgesamt 42 Patienten - 40 männliche und 2 weibliche - in die Studie einbezogen werden. Das wichtigste Ausschlusskriterium war eine fehlende Dokumentation. Das Forschungsprojekt wurde von der zuständigen Ethikkommission Zürich unter der Referenznummer KEK-ZH-Nr. 2011-0461 genehmigt.

4.2 Daten

Die Krankengeschichten wurden nach folgenden Kriterien analysiert:

- *Personenbezogene Daten:* Alter, Geschlecht, Angaben zu Stimmbelastung (Stimmbelastung im Sinne eines „professional voice users“ wie z. B. Lehrer, Erzieher, Telefonagent) oder einer überdurchschnittlichen Stimmbelastung in der Freizeit)
- *Symptome:* Heiserkeit, Fremdkörpergefühl, Sprechermüdigung, Räusperzwang und / oder trockener Hals, Schluckschmerz, ausstrahlender Schmerz, Husten, Dyspnoe, anamnestisch gastroösophageale Refluxbeschwerden (zum Beispiel Sodbrennen, retrosternale Schmerzen)
- *Begünstigende Faktoren:* Stimmbelastung, anamnestisch gastroösophagealer Reflux, Nikotinkonsum, sistierter Nikotinkonsum, übermässiger Alkoholkonsum, psychische Komponente, Infekt des oberen Respirationstraktes, idiopathische Genese
- *Befunde:* Lokalisation, Nebenbefund, Zufallsbefund
- *Diagnostik:* Fiberlaryngoskopie, Lupenlaryngoskopie, Videostroboskopie, Mikrolaryngoskopie
- *Erweiterte Diagnostik:* Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) und / oder Panendoskopie
- *Therapieformen:* Stimmschonung / -hygiene, logopädische Stimmtherapie, Antibiotika, Protonenpumpeninhibitor (PPI), psychosoziale Therapie, Operation, keine Therapie

- *Operationsmethoden:* CO2-Laser, kaltes Instrumentarium
- *Outcome:* komplette Remission, partielle Remission, unveränderter Zustand, Rezidiv, Beschwerdefreiheit, Behandlungszeitraum (Erstdiagnose bis letzte Kontrolle), Zeitspanne Operation bis Rezidiv

Bei der Auswertung wurden die zuvor genannten Kriterien nach Vorhandensein gewertet. Alle nicht bekannten oder nicht vorkommenden Symptome - respektive begünstigenden Faktoren, Befunde, Diagnostik und Therapieformen - wurden nicht gezählt.

4.3 Hypothesen

Die statistische Auswertung wurde zum Ausschluss von zufälligen Effekten nach folgenden Hypothesen vorgenommen:

- a. Es sind mehr Männer als Frauen betroffen.
- b. Die Patienten leiden meistens unter mehreren Symptomen.
- c. Patienten mit Stimmbelastung in Beruf oder Freizeit neigen vermehrt zu Kontaktgranulomen.
- d. Die begünstigenden Faktoren haben Einfluss auf eine multimodale Therapiewahl.
- e. Patienten mit Stimmbelastung in Beruf oder Freizeit erhalten häufiger eine Stimmtherapie.
- f. Nach erfolgter Operation kommt es gehäuft zu einem Rezidiv.
- g. Die Therapiemethode beziehungsweise eine bestimmte Therapiekombination hat einen wesentlichen Einfluss auf das Outcome.

4.4 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mittels dem Statistik-Programm SPSS Version 19. Für binäre (ja=1, nein=0) Zielgrößen wurden die relativen Häufigkeiten samt den 95% Konfidenzintervallen (95% KI) nach Wilson berechnet. Bei den stetigen Variablen kamen Mittelwerte (\bar{x}) samt den Standardabweichungen (SD) zur Anwendung. Die nichtparametrische Korrelation nach Spearman wurde angewandt, um die Assoziationen zwischen zwei stetigen Variablen zu evaluieren. Die Abhängigkeiten zwischen zwei diskreten Variablen wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests und des exakten Tests nach Fisher beurteilt.

Ergebnisse der statistischen Analysen mit einem p-Wert $< 0,05$ wurden als signifikant interpretiert. Wenn der p-Wert zwischen 0,05 und 0,1 zu liegen kam, haben wir von Tendenzen gesprochen.

5. Resultate

5.1 Allgemeine Angaben

Es wurden total 42 Patienten - 40 Männer (95% / 95% KI: 84;99%) und 2 Frauen (5% / 95% KI: 1;16%) - zwischen Juni 1983 und Juni 2011 mit einem laryngealen Kontaktgranulom diagnostiziert und retrospektiv analysiert. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag bei 52;5 Jahren (minimal 35 bis maximal 76 Jahre, SD 12). Bei den Männern betrug das mittlere Alter (Mittelwert) 52 Jahre (SD 12), bei den Frauen 61 Jahre (SD 8,5).

Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag bei 573 Tagen (SD 996) respektive 18,8 Monaten.

5.2 Diagnostik

Die Patienten wurden klinisch primär von einem Phoniater oder von einem Otorhino-laryngologen beurteilt. Technische Hilfsmittel waren die Videostroboskopie (n=28, 67% / 95% KI: 52;79%), Lupenlaryngoskopie (n=25, 60% / 95% KI: 44;73%), Mikrolaryngoskopie (n=21, 50% / 95% KI: 36;64%) und Fiberlaryngoskopie (n=20, 48% / 95% KI: 33;62%).

Bei jedem Patienten wurden ein oder mehrere Untersuchungsmittel angewendet. Eine erweiterte Diagnostik war die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) und / oder Panendoskopie. Insgesamt erhielten 10 Patienten (24%, 95% KI: 13;39%) eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie respektive Panendoskopie oder beide Untersuchungsmethoden zusammen.

Mit 28 Untersuchungen (67%) führte die Videostroboskopie in der Anwendungshäufigkeit (Diagramm 1). Gemäss dem 95%-Konfidenzintervall wiesen die Videostrobo- und Lupenlaryngoskopie die grösste Häufigkeit auf.

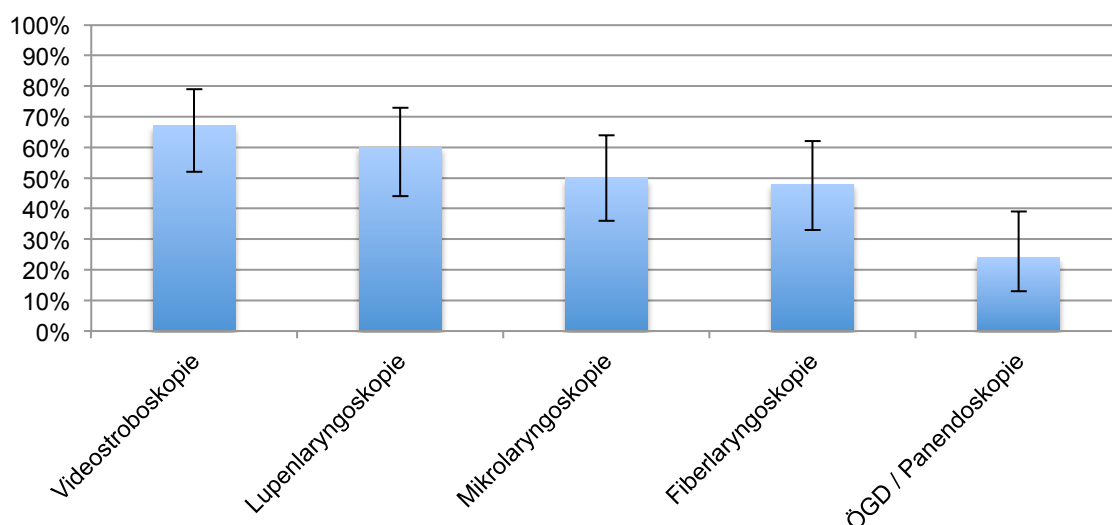


Diagramm 1. Anwendungshäufigkeit der diagnostischen Hilfsmittel samt 95% Konfidenzintervall

5.3 Befunde

23 Patienten (55% / 95% KI: 40;69%) wiesen ein links gelegenes Kontaktgranulom auf, bei den restlichen 19 Patienten (45% / 95% KI: 31;60%) zeigte sich eine rechtsseitige Läsion.

Bei insgesamt 6 Patienten (14% / 95% KI: 7;28%) wurde die Diagnose Kontaktgranulom zufällig gestellt beziehungsweise im Rahmen anderer Abklärungen entdeckt.

17 Patienten wiesen eine funktionelle Stimmstörung auf (40% / 95% KI: 27;56%).

5.4 Symptome

Ein Patient hatte im Durchschnitt 2,9 Symptome (minimal 0 bis maximal 7 Symptome pro Patient, SD 1,5).

Die Häufigkeitsverteilung verhielt sich wie folgt: 22 Patienten (52% / 95% KI: 38;67%) mit Heiserkeit, 20 (48% / 95% KI: 33;62%) mit Räusperzwang und / oder trockenem Hals, 17 (40% / 95% KI: 27;56%) mit Husten, 16 (38% / 95% KI: 25;53%) mit anamnestisch gastroösophagealen Refluxbeschwerden, 15 (36% / 95% KI: 23;51%) mit Sprechermüdung, 15 (36% / 95% KI: 23;51%) mit Fremdkörpergefühl, 9 (21% / 95% KI: 12;36%) mit Schluckschmerz, 6 (14% / 95% KI: 7;28%) mit ausstrahlendem Schmerz und 2 (5% / 95% KI: 1;16%) mit Dyspnoe.

Wie im Diagramm 2 ersichtlich ist, führte die Heiserkeit vor dem Räusperzwang und / oder trockenem Hals und Husten. Gemäss 95% Konfidenzintervall waren jedoch keine Unterschiede zwischen den Symptomen Heiserkeit, Räusperzwang / trockener Hals, Husten und gastroösophageale Refluxbeschwerden nachweisbar.

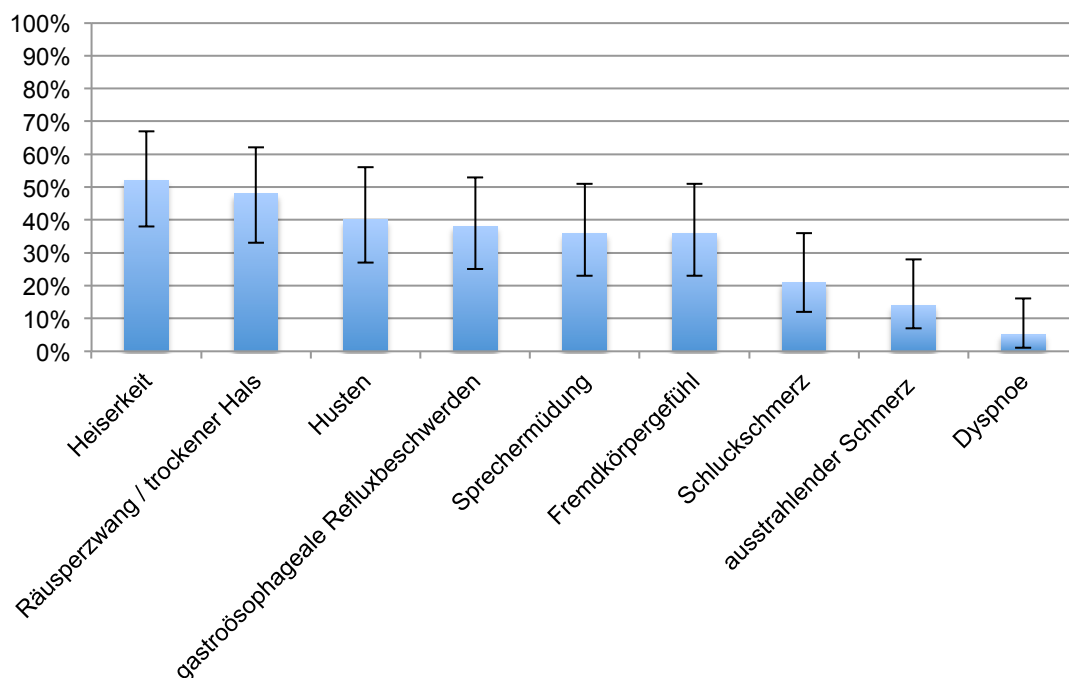


Diagramm 2. Symptome in absteigender Häufigkeit samt 95% Konfidenzintervall

5.5 Begünstigende Faktoren

Die begünstigenden Faktoren beinhalteten gastroösophagealen Reflux (n=23, 55% / 95% KI: 40;69%), Stimmbelastung in Beruf oder Freizeit (n=22, 52% / 95% KI: 38;67%), einen vorangehenden Infekt des oberen Respirationstraktes (n=7, 17% / 95% KI: 8;31%) und einen sistierten Nikotinkonsum (n=5, 12% / 95% KI: 5;25%). Bei nicht Vorhandensein einer dieser Faktoren wurde dies als idiopathische Genese (n=5, 12% / 95% KI: 5;25%) gewertet. Zudem waren bei 3 Patienten eine psychische Komponente (n=3, 7% / 95% KI: 2;19%) und bei einem Patient ein Nikotinkonsum (n=1, 2% / 95% KI: 0;12%) vertreten. Übermässiger Alkoholkonsum wurde von keinem Patienten angegeben.

Pro Patient kamen im Durchschnitt 2,38 begünstigende Faktoren vor (minimal 1 bis maximal 5, SD 1).

Es überwog der gastroösophageale Reflux, gefolgt von der Stimmbelastung (Diagramm 3). Nach dem 95% Konfidenzintervall wiesen dagegen beide die grösste Häufigkeit auf.

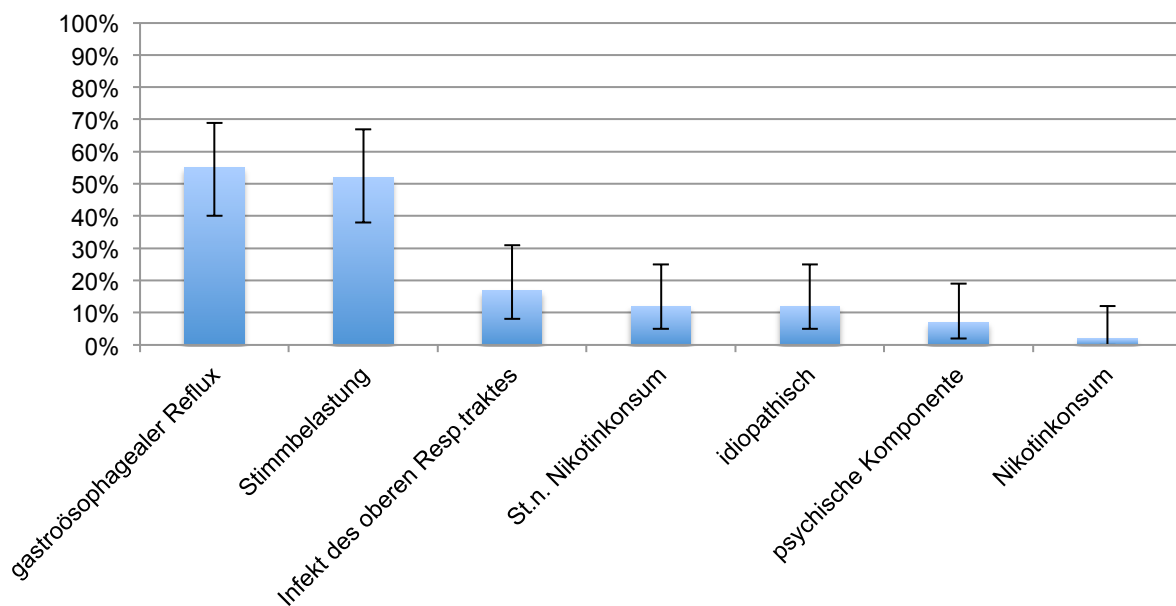


Diagramm 3. Begünstigende Faktoren in absteigender Häufigkeit samt 95% Konfidenzintervall

5.6 Therapieformen

Die Variabilität der begünstigenden Faktoren indizierte eine umfassende, breitgefächerte Therapie. 31 Patienten (74% / 95% KI: 59;85%) erhielten eine multimodale Therapie, das heisst bei ihnen wurden ≥ 2 Therapieformen angewendet.

Das Patientengut wurde wie folgt behandelt: 34 Patienten (81% / 95% KI: 67;90%) erhielten Protonenpumpeninhibitoren (PPI), 25 (60% / 95% KI: 44;73%) wurden in Bezug auf stimmhygienische Massnahmen und Stimmschonung beraten, 21 (50% / 95% KI: 36;64%) wurden operiert, 13 (31% / 95% KI: 19;46%) absolvierten eine logopädische Stimmtherapie, 2 (5% / 95% KI: 1;16%) wurden Antibiotika verabreicht, 2 (5% / 95% KI: 1;16%) gingen in eine psychosoziale Behandlung und 1 Patient (2% / 95% KI: 0;12%) erhielt keine Therapie. Somit war die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren, gefolgt von Stimmschonung / -hygiene und Operation, die am häufigsten angewandte Behandlung (Diagramm 4).

Das 95% Konfidenzintervall zeigte, dass die Protonenpumpeninhibitoren die grösste Häufigkeit aufwiesen.

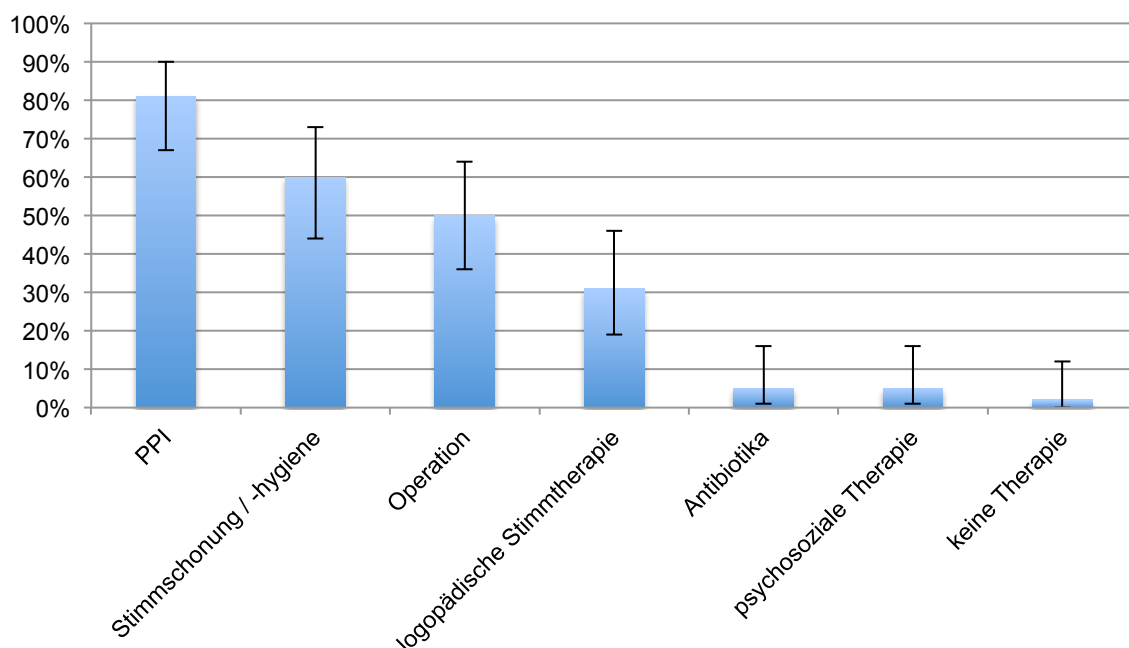


Diagramm 4. Therapieformen in absteigender Häufigkeit samt 95% Konfidenzintervall

Bei der Gegenüberstellung der multimodalen Therapie versus den begünstigenden Faktoren konnte kein Zusammenhang ($\rho=0,27$, $p=0,084$) nachgewiesen werden. Ebenfalls zeigte sich beim Vergleich der multimodalen Therapie versus der Summe Symptome keine Relation ($\rho=0,245$, $p=0,118$).

Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen Patienten mit Stimmbelastung in Beruf oder Freizeit und Durchführung einer logopädischen Stimmtherapie betrachtet. Von den 22 stimmbelasteten Patienten (52% / 95% KI: 38;67%) wurden 10 Patienten (45%) logopädisch behandelt. Statistisch ist dies nicht signifikant häufiger als bei Patienten ohne vermehrte Stimmbelastung ($p=0,25$).

5.7 Outcome und Operationsmethoden

Der Therapieerfolg war am Tag der letzten Konsultation anhand einer kompletten Remission, einer partiellen Abheilung oder einem unveränderten Zustand des Kontaktgranuloms gewertet worden. Eine komplette Remission bestand bei vollständiger Abheilung des Kontaktgranuloms und war bei der Mehrheit der Patienten ($n=28$, 67% / 95% KI: 52;79%) zu verzeichnen. Partiiell remittierte das Kontaktgranulom bei 10 Patienten (24% / 95% KI: 13-39%). Die durchschnittliche Behandlungsdauer (Mittelwert) betrug bei der kompletten Remission 668 Tage (minimal 22, maximal 6480 Tage) und bei der partiellen Remission 420 Tage (minimal 75, maximal 1230 Tage). Ein unveränderter Zustand war bei 4 Patienten (9% / 95% KI: 4;22%) zu beobachten. Ein Rezidiv trat insgesamt bei 7 operierten Patienten auf, wovon schlussendlich 3 komplett abheilten, 2 partiell und 2 einen unveränderten Zustand aufwiesen. Somit waren bei der letzten Kontrolle 14 Patienten (33% / 95% KI: 21;48%) ohne komplette Remission. In dieser Gruppe waren 3 Patienten enthalten, welche sich noch in Behandlung befanden und bei der letzten Kontrolle einen partiellen Rückgang des Kontaktgranuloms aufwiesen. 6 von den restlichen 11 Patienten wurden aufgrund Therapieverweigerung ($n=2$), Beschwerdefreiheit ($n=1$), Umzug ($n=1$) und vom Phoniater als „abgeschlossen“ erklärt ($n=2$) nicht weiter gesehen. Die verbleibenden 5 Patienten erschienen von sich aus nicht mehr zu den vorgesehenen Kontrollen, darunter 1 Patient mit HIV-Erkrankung.

Zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle gaben 18 Patienten (43% / 95% KI: 29;58%) an, beschwerdefrei zu sein.

Die Hälfte der Patienten ($n=21$, 50% / 95% KI: 36;64%) erhielt eine operative Therapie. Davon erlitten, wie schon zuvor erwähnt, 7 ein Rezidiv. Das entspricht 33% und ist statistisch - im Vergleich zu den Patienten, welche nicht operiert wurden - signifikant ($p=0,009$). Das Auftreten eines Rezidivs nach erfolgter Operation geschah im Mittel nach 84 Tagen (SD 38,5 Tage) respektive 2,8 Monaten.

In Bezug auf die 21 Patienten, welche eine operative Therapie erhielten, war diese mindestens in Kombination mit einer bis maximal vier weiteren Therapien (Tabelle 4).

Patientenzahl	Therapieformen					Rezidiv
7	Operation	Stimmschonung/-hygiene	PPI			1
5	Operation	Stimmschonung/-hygiene	PPI	Logopädie		2
4	Operation		PPI			1
2	Operation	Stimmschonung/-hygiene				1
1	Operation	Stimmschonung/-hygiene	PPI	Logopädie	Antibiotika	1
1	Operation	Stimmschonung/-hygiene			Antibiotika	0
1	Operation		PPI	Logopädie		1

PPI: Protonenpumpeninhibitoren

Tabelle 4. Übersicht der Therapieformen in Kombination mit Operation

Bezüglich der Operationsmethode unterschieden wir zwischen einer Abtragung mit CO₂-Laser oder kaltem Instrumentarium. Die Verteilung der beiden Methoden zeigte keine Unterschiede zwischen den Häufigkeiten auf, 10 (48% / 95% KI: 28;68%) versus 11 (52% / 95% KI: 32;72%). Auch in Bezug auf die Rezidive war keine Diskrepanz erkennbar. 3 Patienten (43% / 95% KI: 16;75%) mit nachfolgendem Rezidiv wurden mit CO₂-Laser behandelt, 4 (57% / 95% KI: 25;84%) mit kaltem Instrumentarium.

Stellt man einen möglichen Einfluss einer Therapiemethode beziehungsweise einer Therapiekombination auf das Outcome dar, zeigen sich folgende Ergebnisse (Tabelle 5 und Diagramm 5, Seite 20):

- Bei den unimodalen Therapien wurde eine kompletten Remission am besten mit der Operation erreicht (81% (n=17) versus 52% (n=11) ohne Operation, p=0,1). Der p-Wert zeigt eine Tendenz zur Signifikanz.
- Bei den multimodalen Therapien (≥ 2 Therapien) war die Kombination Protonenpumpeninhibitoren und Operation (PPI + Op) am erfolgreichsten (83% (n=15) versus 54% (n=13) ohne Therapie, p=0,057). Statistisch liegt eine Tendenz zur Signifikanz vor.

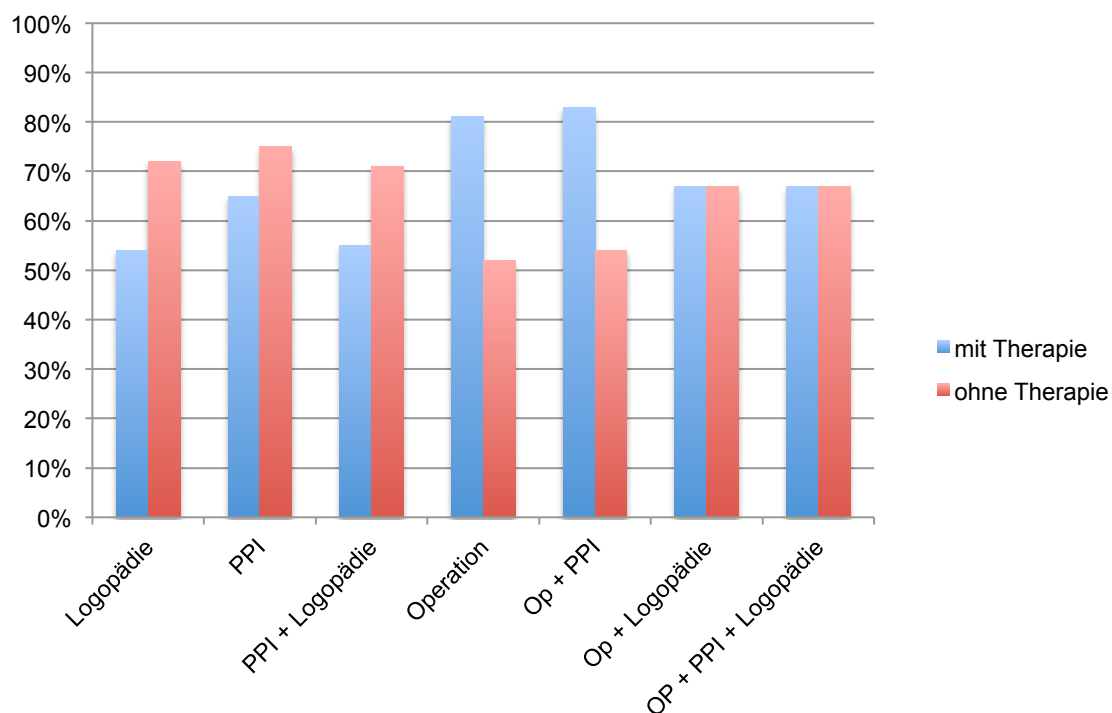
Tabelle 5. Komplette Remission nach Behandlungsformen (Therapieformen)			
Therapie	mit	ohne	p-Wert
Logopädie	54% (n=7/13)	72% (n=21/29)	0,298
PPI	65% (n=22/34)	75% (n=6/8)	0,697
PPI + Logopädie	55% (n=6/11)	71% (n=22/31)	0,459
Operation	81% (n=17/21)	52% (n=11/21)	0,100
Op + PPI	83% (n=15/18)	54% (n=13/24)	0,057
Op + Logopädie	67% (n=4/6)	67% (n=24/36)	0,999
Op + PPI + Logopädie	67% (n=4/6)	67% (n=24/36)	0,999

Ohne Therapie bedeutet, ohne die erwähnte Therapie, aber mit anderen Therapieformen.

PPI: Protonenpumpeninhibitor

Op: Operation

Tabelle 5. Komplette Remission nach Behandlungsformen (Therapieformen)



Ohne Therapie bedeutet, ohne die erwähnte Therapie, aber mit anderen Therapieformen.

PPI: Protonenpumpeninhibitor

Op: Operation

Diagramm 5. Komplette Remission nach Behandlungsformen (Therapieformen) mittels Chi-Quadrat-Test und exaktem Test nach Fisher

5.8 Übersicht aller Resultate

	n	%	95% KI	\bar{x}	SD	p-Wert	rho
Patientenzahl							
Männer	40/42	95	84;99				
Frauen	2/42	5	1;16				
Alter				52;5	12		
Männer				52	12		
Frauen				61	8,5		
Behandlungsdauer (d)				573	996		
Diagnostik							
Fiberlaryngoskopie	20/42	48	33;62				
Lupenlaryngoskopie	25/42	60	44;73				
Videostroboskopie	28/42	67	52;79				
Mikrolaryngoskopie	21/42	50	36;64				
ÖGD / Panendoskopie	10/42	24	13;39				
Befunde							
links	23/42	55	40;69				
rechts	19/42	45	31;60				
Zufallsbefund	6/42	14	7;28				
funktionelle Dysphonie (Stroboskopie)	17/42	40	27;56				
Symptome				2,9 (0-7)	1,5		
Heiserkeit	22/42	52	38;67				
Räusperzwang / trockener Hals	20/42	48	33;62				
Husten	17/42	40	27;56				
gastroösophageale Refluxbeschwerden	16/42	38	25;53				
Sprechermüdigung	15/42	36	23;51				
Fremdkörpergefühl	15/42	36	23;51				
Schluckschmerz	9/42	21	12;36				
ausstrahlender Schmerz	6/42	14	7;28				
Dyspnoe	2/42	5	1;16				
Begünstigende Faktoren				2,38 (1-5)	1		
gastroösophagealer Reflux	23/42	55	40;69				
Stimmbelastung (Beruf / Freizeit)	22/42	52	38;67				
Infekt des oberen Respirationstraktes	7/42	17	8;31				
sistierter Nikotinkonsum	5/42	12	5;25				
idiopathische Genese	5/42	12	5;25				
psychische Komponente	3/42	7	2;19				
Nikotinkonsum	1/42	2	0;12				
übermässiger Alkoholkonsum	0/42	0	0;8				

	n	%	95% KI	\bar{x}	SD	p-Wert	rho
Therapieformen				2,33 (1-5)	1		
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)	34/42	81	67;90				
Stimmschonung / -hygiene	25/42	60	44;73				
Operation (Op)	21/42	50	36;64				
Logopädie	13/42	31	19;46				
Antibiotika	2/42	5	1;16				
psychosoziale Therapie	2/42	5	1;16				
keine Therapie	1/42	2	0;12				
Multimodale Therapie	31/42	74	59;85				
Summe Therapien versus Summe beg. Faktoren						0,084	0,270
Summe Therapien versus Summe Symptome						0,118	0,245
Stimmbelastung versus Logopädie	10/22	45				0,250	
Outcome							
komplette Remission	28/42	67	52;79				
partielle Remission	10/42	24	13;39				
unveränderter Zustand	4/42	9	4;22				
Beschwerdefreiheit	18/42	43	29;58				
Operation	21/42	50	36;64				
Rezidive	7/21	33				0,009	
Zeitperiode							
Operation bis Rezidiv (d)				84	38,5		
Operationsmethoden							
CO2-Laser	10/21	48	28;68				
kaltes Instrumentarium	11/21	52	32;72				
Operationsmethoden - Rezidive							
CO2-Laser	3/7	43	16;75				
kaltes Instrumentarium	4/7	57	25;84				
Outcome - komplette Remission							
Logopädie	7/13	54				0,298	
PPI	22/34	65				0,697	
PPI + Logopädie	6/11	55				0,459	
Operation	17/21	81				0,100	
Op + PPI	15/18	83				0,057	
Op + Logopädie	4/6	67				0,999	
Op + PPI + Logopädie	4/6	67				0,999	

6. Diskussion

6.1 Patientengut und Befund

Das laryngeale Kontaktgranulom trat bevorzugt bei Männern (95% / 95% KI: 84;99%) im mittleren Alter auf (Mittelwert Männer 52 Jahre, SD 12 / Mittelwert Patientengut 52;5 Jahre, SD 12). Somit kann die Hypothese «Es sind mehr Männer als Frauen betroffen» bestätigt werden. Das untersuchte Patientengut stimmte mit den in der Literatur beschriebenen Daten in Bezug auf Alter und Geschlecht überein [27-31].

In der vorliegenden Studie war eine Tendenz zum Überwiegen der linksseitigen Lokalisation (55% / 95% KI: 40;69%) zu verzeichnen. Auch dies ist in Übereinstimmung mit vorhergehenden Studien [21,23,32-35]. Bisher fehlt jedoch eine schlüssige und einheitliche Erklärung dafür. Peacher [23] untersuchte diesbezüglich, ob ein Zusammenhang zwischen Lokalisation und Händigkeit besteht. Er konnte aufzeigen, dass 83% der Kontaktgranulome bei Rechtshändigkeit auf der nicht dominanten linken Stimmlippe vorkommen. Das Phänomen der Lokalisation wurde von Öhman et al. [32] sowie Kiese-Himmel und Kruse [33] beschrieben, aber nicht weiter kommentiert. Ylitalo und Lindestad [35] sowie Hillel et al. [34] hatten keine Erklärung für diese Manifestation. Maier et al. [21] sahen die lokallaryngealen Faktoren und eine mögliche abnorme laryngeale Mobilität als Ätiologie.

6.2 Symptome

Im Durchschnitt kamen 2,9 Symptome pro Patient vor. Somit bestätigt sich auch die Hypothese «Die Patienten leiden meistens unter mehreren Symptomen».

Heiserkeit (52% / 95% KI: 38;67%), Räusperzwang und / oder trockener Hals (48% / 95% KI: 33;62%), Husten (40% / 95% KI: 27;56%) sowie gastroösophageale Refluxbeschwerden (38% / 95% KI: 25;53%) waren die Hauptbeschwerden.

In der Literatur werden beim Beschwerdebild oft laryngopharyngeale Symptome wie Heiserkeit, Räusperzwang und Fremdkörpergefühl beschrieben [24,36]. Aufgrund der Lage des Kontaktgranuloms im kartilaginären Anteil der Stimmlippen wird primär die Stimmbildung nicht beeinträchtigt. Wenn das Granulom aber eine bestimmte Grösse erreicht, so kann dies den membranösen Teil betreffen und zu Stimmstörungen führen [37]. Ausserdem können Schmerzen und vermehrte Anstrengung bei der Stimmbildung in variierendem Ausmass auftreten. Dies ist in der Stadieneinteilung von Cooper und Nahum [10] anschaulich beschrieben (siehe Seite 9). Es kann aber auch vorkommen, dass Patienten absolut beschwerdefrei sind. Das bestätigten 2 Patienten in unserer Studie, wie auch die Ergebnisse von Ylitalo und Lindestad [36]. Generell traten jedoch mehrere Beschwerden gleichzeitig auf [35].

6.3 Begünstigende Faktoren

Bei den begünstigenden Faktoren wiesen der gastroösophageale Reflux (55% / 95% KI: 40;69%) und eine erhöhte Stimmbelastung (52% / 95% KI: 38;67%) die grösste Häufigkeit auf. Somit bestätigt sich die Hypothese «Patienten mit Stimmbelastung in Beruf oder Freizeit neigen vermehrt zu Kontaktgranulomen». Die weiteren möglichen Ursachen kamen bei weniger als 18% der Patienten vor und sind somit zu vernachlässigen.

Seit langem ist man sich über eine multifaktorielle Genese des Kontaktgranuloms einig [1,2,8,12,16,21,24,25,27,29,31,32,35,38,39]. Allerdings werden gewisse Ursachen immer noch kontrovers diskutiert und auch über den Entstehungsmechanismus bestehen geteilte Meinungen (siehe Einleitung).

Der initial genannte Fehlgebrauch der Stimme (zu tiefe und zu laute Stimmgebung, funktionelle Stimmstörungen, Internusschwäche [8]) wird folgendermassen erklärt:

Die zwei Processus vocales schlagen während der Phonation aufeinander - Hammer-Amboss-Effekt - und bewirken so eine Schädigung der dünnen Schleimhaut über dem Knorpel (59 μm bei Frauen, 97 μm bei Männern [6,8]), was zu einer Granulombildung führen kann [1,5]. Von Leden und Moore [25] bestätigten dies illustrativ mit ihrer Studie. Sie zeigten auf, dass die Stimmlippen bei tiefen Stimmfrequenzen weite Exkursionen aufweisen und die Aryknorpel bei jeder Bewegung kräftig aufeinander treffen. Dies aufgrund des Drehpunktes, welcher sich bei tiefen Tönen beziehungsweise tiefer Sprechstimmlage im posterioren Cricoarytenoid-Ligament befindet und somit zu einem Einwärtsdrehen der Processus vocales und damit ungünstigen Aufprallwinkel führt. Bei mittleren und höheren Tönen beziehungsweise mittlerer und höherer Sprechstimmlage wird angenommen, dass sich die Mechanik im Aryknorpel verändert und dadurch die Stabilität günstig beeinflusst wird. Zudem verändert sich auch der Winkel [25]. Das bedeutet, dass es zu keinem Aufeinanderprallen der Aryknorpel und somit zu keiner Schädigung der Schleimhaut kommt. Aufgrund dessen kann erklärt werden, weshalb vorwiegend Männer (tiefe Sprechstimmlage) betroffen sind. In unserer Analyse können wir aufgrund des Befundes funktionelle Dysphonie, welche zu 40% (95% KI: 27;56%) vertreten war, eine gewisse Übereinstimmung zum zuvor in Kapitel 2 genannten Stimmfehlgebrauch aufzeigen. Da diese Diagnose aber nicht bei allen Patienten mittels einer stroboskopischen Untersuchung und einer umfassenden Stimmdiagnostik gesichert wurde, ist nicht sichergestellt, ob alle Patienten mit einer funktionellen Dysphonie erfasst wurden. Somit kann nicht abschliessend beurteilt werden, ob eine allfällige Zugehörigkeit der funktionellen Komponente zu den begünstigenden Faktoren vorliegt. Es ist aber anzunehmen, dass eine Kausalität besteht und sich das Kontaktgranulom als sekundäre organische Veränderung ausbilden kann.

Bei nicht phonationsbedingten Larynxtraumen (Räuspern, Husten) sowie Bauanomalien des Larynx (zum Beispiel Adduktionsasymmetrie) kommt es ebenfalls zu einem harten Zusammenschlagen beider Stimmfortsätze der Stellknorpel und möglichen Mukosadefekten [2,8].

Ob eine Stimmbelastung zur Entwicklung eines Kontaktgranuloms führt, wird kontrovers diskutiert. In unserer Studie zeigte sich ein Anteil von 52% aller Patienten mit Stimmbelastung (95% KI: 38;67%). In der vorliegenden Studie wurde jedoch die Stimmbelastung hinsichtlich Beruf oder Freizeit subjektiv von den Untersuchern ohne Anwendung eines Messinstrumentes - wie beispielsweise einem validierten Fragebogen - gewertet. Das könnte erklären, weshalb bei nur 45% ($p=0,25$) der Patienten mit Stimmbelastung, das entspricht insgesamt 10 Personen, eine logopädische Behandlung durchgeführt wurde. Somit ist die Aussagekraft unserer Daten in Bezug auf die Wirksamkeit einer logopädischen Therapie eingeschränkt und mit Vorbehalt zu interpretieren.

Peacher und Holinger [20], Ylitalo und Lindestad [35] sowie Brodnitz [24] konnten eine Dominanz von Patienten mit Sprechberufen aufzeigen. Allerdings stellte Brodnitz zugleich in Frage, weshalb wider Erwarten Berufsgruppen mit lautem Stimmgebrauch keine Häufung aufzeigen. Mans et al. [29], Maier et al. [21] sowie Kiese-Himmel und Kruse [33] wiesen keine Akkumulation von stimmbelasteten Patienten auf. Zudem wurde von Storck [1] erläutert: „Zur Entstehung eines Kontaktgranuloms reicht alleinige Stimmbelastung nicht aus, ein Gewebedefekt ist dazu notwendig“.

Die Rolle des gastroösophagealen Refluxes als auslösender Faktor eines laryngealen Kontaktgranuloms ist in der Literatur ebenfalls umstritten. 1968 wurde er erstmals von Cherry und Margulies [26] als mögliche Ätiologie beschrieben. Gestützt wurde diese Aussage im selben Jahr durch das Tierexperiment von Delahunty und Cherry [40], in welchem die Applikation von Magensaft bei Hunden zur Bildung von Kontaktgranulomen führte. In der Folge schlossen sich viele Autoren dieser Meinung an [4,12,14,15,18,27,35,36,39,41-44]. Einige Studien machten sogar noch einen Unterschied zwischen dem gastroösophagealen und laryngopharyngealen Reflux [28,37,45]. Letzterer trete meist intermittierend, ohne Verdauungsstörungen sowie in aufrechter Position auf und benötige höhere Medikamentendosierungen sowie eine längere Behandlungsdauer gegenüber dem gastroösophagealen Reflux [45]. Des Weiteren wurde postuliert, dass auch bei fehlenden Symptomen eine Refluxerkrankung bestehen könne und sich somit die Erkennung schwierig gestalte [12]. Ausserdem erfolgten Studien mit Durchführung von ösophagealen Funktionstests (Barium-Schluck, Manometrie, Säurefunktionstest, Säure-Clearing-Test), welche eine Häufung des gastroösophagealen Reflux bei Kontaktgranulompatienten aufwiesen [3,28,32]. Dagegen

spricht allerdings die Aussage von Ward et al. [3], dass Reflux alleine nicht zur Entstehung eines Kontaktgranuloms führe. Vielmehr sei der Reflux verantwortlich für die Auslösung von Räuspern und Husten, was wie zuvor beschrieben zur Schleimhautschädigung führen kann. Dies bekräftigte er mit der Feststellung, dass gastroösophagealer Reflux häufig, Kontaktgranulome dagegen selten sind [2,3]. Auch die im Jahre 2007 veröffentlichte Studie von Vavricka et al. [46] spricht dagegen. Laut der Studie konnte an einem grossen Patientengut anhand des laryngopharyngealen Befundes kein gastroösophagealer Reflux nachgewiesen werden. Auch Storck [1] äusserte, dass der Reflux eher als indirekt wirkender Faktor zu betrachten sei.

Das Ergebnis unserer Studie zeigt den gastroösophagealen Reflux (55% / 95% KI: 40;69%) zusammen mit der Stimmbelastung (52% / 95% KI: 38;67%) als grösste Häufigkeit auf. Eine Möglichkeit dies zu erklären wäre anhand des gastroösophagealen Refluxes, der sich diffus mit Beschwerden wie Heiserkeit, Fremdkörpergefühl, Räuspern, Husten, Sodbrennen und / oder retrosternalen Schmerzen äussern kann. Die Patienten wurden gezielt nach diesen Symptomen befragt. Bei 24% (95% KI: 13;39%) der Patienten erfolgte eine weiterführende endoskopische Abklärung der Refluxbeschwerden. Schlussfolgernd muss angenommen werden, dass ein Wert von 55% überbewertet sein könnte. Um eine korrekte Aussage machen zu können, hätten alle Patienten die gleiche Untersuchungsmethode erhalten müssen. Zudem spricht das schlechte Resultat der Protonenpumpeninhibitoren-Therapie dagegen (siehe Seite 32). Somit schliessen wir uns der Meinung von Ward [3] und Storck [1] an und sehen den gastroösophagealen Reflux als Kofaktor.

Nikotin- und Alkoholkonsum sind lokalirritierende Substanzen und führen im Übermass zu einer Reizung der laryngealen Schleimhaut [8]. Zudem sollen sie refluxfördernd sein, der genaue Pathomechanismus ist jedoch noch unbekannt [45]. In unserer Studie gaben 5 Patienten (12% / 95% KI: 5;25%) einen sistierten Nikotinkonsum an und 1 Person (2% / 95% KI: 0;12%) rauchte gegenwärtig. Übermässiger Alkoholkonsum wurde von keinem Patienten angegeben. Somit kann Nikotinkonsum als möglicher Kofaktor diskutiert werden. Eine Validierung der Häufigkeiten war aufgrund der fragwürdigen subjektiven Angaben über den Noxenkonsum und fehlender objektiver Messmethode unmöglich.

Ferner wird eine infektiöse Ursache in der Literatur als wegbereitender Faktor beschrieben. Die Mukosa ist fragil und ein oftmals gleichzeitig vorliegender Husten kann zur Granulombildung führen [2,8]. Bei unserem Patientenkollektiv kam ein vorangehender Infekt des oberen Respirationstraktes zu 17% (95% KI: 8;31%) vor, was nach dem gastroösophagealen Reflux und der Stimmbelastung die nächstfolgend grösste Häufigkeit (nach 95% Konfidenzintervall), zusammen mit sistiertem Nikotinkonsum (12% / 95% KI: 5;25%) und

idiopathischer Genese (12% / 95% KI: 5;25%) aufwies. Ein Vergleich mit anderen Studien ist schwierig, da dieser Faktor oft nicht berücksichtigt oder anteilmässig dokumentiert wurde. Bei Öhman et al. [32] sowie Ylitalo und Lindestad [35] betrug der Anteil 32% respektive 33%.

Die Rolle eines psychosomatischen Faktors wurde bereits 1961 diskutiert [23,24] und erstmalig von Mans et al. anhand von quantitativen Ergebnissen belegt. Laut Mans et al. [29,47] waren hauptsächlich Verlusterlebnisse von emotional bedeutsamen Personen sowie eine Störung der Persönlichkeitsstruktur mit zwanghaften und depressiven Zügen auszumachen. Von unserem Patientengut wiesen 7% (n=3 / 95% KI: 2;19%) eine psychosoziale Belastungssituation auf. Die Anzahl der Patienten konnte jedoch nur eingeschränkt beurteilt werden, da keine fachärztliche oder objektiv messbare Untersuchung dieses Faktors stattgefunden hat. Möglicherweise wurde die Anzahl betroffener Patienten in der vorliegenden Studie zu niedrig eingeschätzt.

Schliesslich bleibt die idiopathische Genese zu diskutieren. Bei Patienten, welche keinen begünstigenden Faktor wie gastroösophagealen Reflux, Stimmbelastung, Infekt des oberen Respirationstraktes, Nikotinkonsum, Status nach Nikotinkonsum, übermässigen Alkoholkonsum oder eine psychische Komponente vorwiesen, wurde die Ursache als idiopathisch gewertet. Der Anteil in unserer Studie betrug 12% (95% KI: 5;25%). Ein Vergleich mit anderen Studien ist nur begrenzt möglich, da sich lediglich 2 Autoren dazu äussern. De Lima Pontes et al. [39] lagen mit einem Prozentsatz von 14% in dem von uns berichteten Bereich (es wird allerdings nur zwischen 4 Ätiologien unterschieden). Lemos et al. [37] zeigten einen grösseren Anteil von 25% (ebenfalls von total 4 begünstigenden Faktoren). Ein schlüssiger Vergleich ist jedoch, aufgrund der nur auf wenige Faktoren begrenzten Daten, nicht möglich.

6.4 Therapieformen

Hinsichtlich der Behandlung zeigte die Verabreichung von Protonenpumpeninhibitoren (81% / 95% KI: 67;90%) die grösste Häufigkeit auf. Danach folgten Stimmschonung und / oder -hygiene (60% / 95% KI: 44;73%) und Operation (50% / 95% KI: 36;64%), welche in der Häufigkeit gemäss 95% Konfidenzintervall keine Unterschiede aufzeigten.

Eine multimodale Therapie (≥ 2 Therapien) erhielt die Mehrzahl der Patienten (74% / 95% KI: 59;85%). Setzt man die Summe der begünstigenden Faktoren und die multimodale Therapie in ein Verhältnis, kann kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($\rho=0,27$, $p=0,084$). Dasselbe resultiert bei der Gegenüberstellung der multimodalen Therapie versus der Summe Symptome ($\rho=0,245$, $p=0,118$). Somit ist die Hypothese «Die begünstigenden Faktoren haben Einfluss auf eine multimodale Therapiewahl» widerlegt.

45% der Patienten mit Stimmbelastung in Beruf oder Freizeit erhielten eine logopädische Stimmtherapie. Dies ist statistisch nicht signifikant häufiger als bei Patienten ohne vermehrte Stimmbelastung ($p=0,25$). Die Hypothese «Patienten mit Stimmbelastung in Beruf oder Freizeit erhalten häufiger eine Stimmtherapie» ist somit auch widerlegt.

Wie sich aufgrund der bestehenden Kontroverse hinsichtlich der begünstigenden Faktoren erahnen lässt, herrscht auch in Bezug auf die Therapieformen und darauf folgendem Therapieerfolg eine unterschiedliche Auffassung. Bei unserem Patientengut wies die Verabreichung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) (81% / 95% KI: 67;90%) die grösste Häufigkeit auf. Danach folgte die Stimmschonung / -hygiene (60% / 95% KI: 44;73%). Dies ist im Zusammenhang mit dem gastroösophagealen Reflux (55% / 95% KI: 40;69%) und der Stimmbelastung in Freizeit oder Beruf (52% / 95% KI: 38;67%) zu sehen, welche gemäss dem 95% Konfidenzintervall beide die grösste Häufigkeit aufwiesen.

Eine logopädische Therapie wurde bei 31% (95% KI: 19;46%) des Patientenkollektivs durchgeführt. Der Vergleich einer Operation mit einer Stimmschonung / -hygiene wies anhand des 95% Konfidenzintervalls keine Unterschiede zwischen den Häufigkeiten unter Einschluss der Hälfte der Patienten (50% / 95% KI: 36;64%) auf. Am Rande zu erwähnen sind die Antibiotikatherapie (5% / 95% KI: 1;16%), die psychosoziale Therapie (5% / 95% KI: 1;16%) sowie keine Therapie (2% / 95% KI: 0;12%) (siehe Diagramm 3 und 4, Seite 16 und 17). Ein Vergleich mit anderen Studien ist nur allgemein betrachtet möglich, da, wie gesagt, die Behandlung der Ursache angepasst wurde und dies vom jeweiligen Patientengut abhängt.

Das Management des gastroösophagealen Reflux wird derzeit quasi einheitlich durch Antireflux-Verhaltensregeln (Vermeidung von späten und fettigen Nahrungsaufnahmen, Vermeidung von Genussmitteln wie Alkohol, Nikotin, Koffein und Schokolade, Vermeidung von Hektik und Stress, Vermeidung von Übergewicht) sowie die medikamentöse Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) gehandhabt. Dies aufgrund wirksamerer Resultate der beiden Therapien in Kombination gegenüber alleiniger medikamentöser Behandlung [42]. Die früher praktizierte Behandlung mit H₂-Rezeptor-Antagonisten und Antazida ist seit der Einführung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) im Jahre 1992 die Therapie der zweiten Wahl.

In Bezug auf die Effektivität der logopädischen Stimmtherapie, inklusive Stimmschonung und Stimmhygiene, besteht eine fast geschlossene positive Meinung. Einzig Ylitalo und Lindestad [35] äusserten sich gegenüber einem günstigen Heilungsprozess skeptisch. Ihre Studie mit 123 Patienten konnte anhand der Anzahl Stimmtherapien keinen Einfluss auf eine Verkürzung der Behandlungsdauer ausmachen. Eine Beschwerdelinderung durch die

Stimmtherapie konnte aber auch bei ihrem Patientenkollektiv verzeichnet werden. Der initiale Therapieansatz mit Durchführung einer Stimmruhe wird gegenwärtig nur noch selten angewendet und beschränkt sich, wenn notwendig, auf wenige Tage. Vielmehr wird dem Abbau einer kompensatorischen Hyperkinese, der Atmungstechnik während der Phonation sowie muskelrelaxierenden Übungen zur Verbesserung des Muskeltonus Beachtung geschenkt [38]. Der nebenbei positive Einfluss psychotherapeutischer Elemente [22,33] mag einigen diese Therapieform als Schlüssel zum Erfolg erscheinen lassen [4,24,48].

Die operative Entfernung eines Kontaktgranuloms wurde nach Einführung der erfolgreichen Stimmtherapie im Jahre 1947 [20] sowie aufgrund der hohen Rezidivraten und längerer Behandlungsdauer [22,35] der konservativen Behandlung untergeordnet (ausgenommen davon waren natürlich, wie schon zuvor erwähnt, die Exzision aufgrund eines Malignomverdachts oder Verlegung der Atemwege). Eine Abweichung diesbezüglich stellte einzig die Studie von Kambic und Radsel [14] dar, welche noch im Jahre 1984 die Meinung vertrat, dass eine operative Entfernung des Kontaktgranuloms in Kombination mit einem strengen ärztlichen Regime (diätetische Massnahmen, Verhaltensmassnahmen für die Vermeidung von Reflux und Stimmtherapie) die Therapie der Wahl sei.

Eine Antibiotikatherapie wurde aufgrund des klinischen Befundes durchgeführt. Es bestehen keine Studien, welche diese Behandlungsform kritisch diskutieren [2]. Bei unserem Patientengut wurden 2 Personen (5% / 95% KI: 1;16%) mit Antibiotika behandelt. Eine Person erhielt aufgrund einer *Helicobacter pylori* Gastritis eine Eradikationstherapie mit Clarithromycin und Metronidazol, die zweite Person wurde wegen Mundgeruch und laryngealer Rötung mit einem nicht näher genannten Antibiotikum während sieben Tagen behandelt.

Eine psychotherapeutische Behandlung ist bei Erkennung von ungünstigen Persönlichkeitsmerkmalen (Leistungsorientiertheit, Hypochondrie, Impulsivität, Introversion, emotionale Anspannung) sowie psychologischer Belastung sinnvoll [30]. So kann der Entstehung eines laryngealen Kontaktgranuloms laut Kiese-Himmel et al. [30] vorgebeugt werden. In unserer Studie wiesen 3 Patienten (7% / 95% KI: 2;19%) eine psychische Komponente auf, 2 davon (5% / 95% KI: 1;16%) nahmen eine Therapie in Anspruch, die dritte Person räumte sich Bedenkzeit ein.

Keine Therapiemassnahmen zu ergreifen, war eine von Wang et al. [18] vorgeschlagene Variante. In ihrer im Jahr 2009 erschienenen Studie an 53 Patienten wurde aufgezeigt, dass die Mehrheit der Kontaktgranulome (82%) in durchschnittlich 30,6 Wochen ohne Behand-

lungsmassnahmen eine komplette Remission aufwiesen. 18% der Kontaktgranulome zeigten zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle einen unveränderten Zustand. Beschwerdefrei waren beim Abschluss alle Patienten.

In unserer Studie konnten wir 1 Patienten verzeichnen, welcher keiner Behandlung bedurfte und das Kontaktgranulom ebenfalls vollständig remittierte. Die Diagnose war ein Zufallsbefund, die Beschwerden gering.

6.5 Outcome

Betrachtet man das Outcome zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle, so wies die Mehrheit der Patienten (67% / 95% KI: 52;79%) einen Therapieerfolg mit kompletter Remission des Kontaktgranuloms auf. Eine partielle Remission wiesen 24% (95% KI: 13;39%) auf und einen unveränderten Zustand präsentierten 9% (95% KI: 4;22%).

43% (95% KI: 29;58%) der Patienten gaben zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle an, beschwerdefrei zu sein.

Bei insgesamt 21 operierten Patienten (50% des Patientengutes) trat in 7 Fällen (33%) ein Rezidiv auf, was im Vergleich zu den nicht operierten Patienten (n=21) statistisch signifikant ist ($p=0,009$). Somit bestätigt sich die Hypothese «Nach erfolgter Operation kommt es gehäuft zu einem Rezidiv». Das konservativ therapierte Patientenkollektiv war rezidivfrei.

Im Vergleich mit zwei anderen Publikationen, welche aufgrund der Patientenzahl sowie der Therapieformen weithin übereinstimmen, zeigten sich folgende Ergebnisse:

1999 behandelten Emami et al. [15] ihre 52 Patienten vor allem mit Stimmtherapie und gastroösophagealer Refluxbehandlung (Verhaltensmanagement und medikamentöse Therapie). 3 Patienten erhielten eine Botulinumtoxin-Injektion, 2 Patienten wurden operiert.

In der Studie von Hillel et al. [34] im Jahre 2010 haben 47 Patienten (mit 58 Kontaktgranulomen) täglich Protonenpumpeninhibitoren eingenommen und Triamcinolon-Inhalationen durchgeführt. 16 Patienten erhielten zusätzlich eine Stimmtherapie. 3 Patienten wurden operiert. Die Auswertung bezog sich auf die Anzahl Kontaktgranulome (Tabelle 6).

	unsere Studie	Emami et al. [15]	Hillel et al. [34]
komplette Remission	67% (n=28)	78% (n=40)	69% (n=40)
partielle Remission	24% (n=10)	11% (n=6)	22% (n=13)
unveränderter Zustand	9% (n=4)	11% (n=6)	9% (n=5)
Rezidive nach Operation	33% (n=7)	0% (n=0)	100% (n=3)

Tabelle 6. Outcome

Folgernd zeigen sich bezüglich der Resultate über das Endstadium der Kontaktgranulome keine wesentlichen Unterschiede. Der Zustand der kompletten Remission überwiegt mit Abstand bei allen drei Studien. Hinsichtlich des Rezidivanteils ist die Diskrepanz aber beträchtlich. Die Spannweite liegt mehrheitlich nach erfolgter Exzision zwischen 50% bis 92% [19,21,27,33,35,39]. Dementsprechend befindet sich unser Anteil mit 33% unter „der Norm“. Die gestellte Hypothese, dass nach erfolgter Operation gehäuft ein Rezidiv auftritt, hat sich jedoch in unserer Studie mit einem p-Wert = 0,009 statistisch signifikant bestätigt.

Die Operationsmethoden - CO₂-Laser und kaltes Instrumentarium - zeigten beim Patientengut keine Unterschiede zwischen den Häufigkeiten auf (48% / 95% KI: 28;68% versus 52% / 95% KI: 32;72%), auch nicht in punkto Rezidive (43% / 95% KI: 16;75% versus 57% / 95% KI: 25;84%).

Einen möglichen Einfluss der Operationsmethode auf das Outcome zeigte die Studie von Baker [22]: Die lokale Exzision von Granulationsgewebe und eine anschliessende Elektrokaustik des Ulkusgrundes sowie die in einem Fall durchgeführte Entfernung eines Teils des Processus vocalis ergab hochgradig ungenügende Resultate. Seither wird im Allgemeinen auf eine solch aggressive Behandlung des unterliegenden Knorpelgewebes verzichtet [2]. Die von Benjamin und Croxson [11] untersuchte Anwendung eines kalten Instrumentariums (Zange, Schere) gegenüber der eines CO₂-Lasers konnte keine bemerkenswerte Differenz in Bezug auf die Verteilung der Rezidive aufweisen. Dies konnten wir mit unserer Studie bestätigen. Somit kann die im Jahre 1980 gemachte Aussage von Habermann [49], der die Laserbehandlung von Kontaktgranulomen propagierte, nicht bejaht werden. Es sind sicherlich weitere Studien nötig, um stichhaltigere Aussagen machen zu können.

Bei der Anwendung einer Einzeltherapie wurde das beste Resultat mit der Operation erreicht. 81% (n=17) unserer Patienten zeigten mit dieser Methode (versus 52% (n=11) ohne Operation, p=0,1) eine komplette Remission, was eine Tendenz zur Signifikanz bedeutet. Dies im Vergleich mit der Protonenpumpeninhibitoren-Behandlung mit 65% (n=22) (versus 75% (n=6) ohne Protonenpumpeninhibitoren, p=0,697) und der logopädischen Stimmtherapie mit 54% (n=7) (versus 72% (n=21) ohne Logopädie, p=0,298) ohne jegliche Signifikanz. Bei den multimodalen Therapien (≥ 2 Therapien) war die Kombination der Protonenpumpeninhibitoren und Operation mit 83% (n=15) am erfolgreichsten (versus 54% (n=13) ohne Therapie, p=0,057) und statistisch tendenziell signifikant (siehe Tabelle 5 und Diagramm 5, Seite 20). Somit bestätigt sich die Hypothese «Die Therapiemethode beziehungsweise eine bestimmte Therapiekombination hat einen wesentlichen Einfluss auf das Outcome».

Diese Ergebnisse widersprechen der derzeit gängigen Meinung, dass konservative Therapiemassnahmen erfolgsversprechender sind sowie die Ätiologie und nicht das lokale Erscheinungsbild angegangen werden soll.

Zum Vergleich zeigten Maier et al. [21] die Überlegenheit der Antazida-Behandlung (80% Vollremission) gegenüber der Logopädie (50%) und der Operation (<10%). Bei den multimodalen Therapien führte die Kombination Logopädie und Operation mit 100% kompletter Remission gefolgt von Logopädie und Antazida mit 75%. Dagegen führte bei De Lima Pontes et al. [39] die Stimmtherapie mit 87,5% und die Protonenpumpeninhibitoren erzielten eine Vollremission mit 75%. Die multimodale Therapie mit Operation + Protonenpumpeninhibitoren + Stimmtherapie zeigten eine niedrigere Remission mit 37,5%.

Schlussfolgernd kann erneut gesagt werden, dass ein Vergleich mit anderen Studien aufgrund von unterschiedlichem Patientengut mit ungleicher Gewichtung der Ätiologien und Therapiemassnahmen schwierig ist. Hinsichtlich der oftmals einbezogenen Intubationsgranulome, welche eine Sonderform darstellen und eine gute Spontanheilung aufweisen [1], ist eine Verzerrung der Resultate wahrscheinlich. Hingegen ist das Ergebnis bezüglich der hohen Rezidivraten nach erfolgter Operation eindeutig. Anhand der Ergebnisse kann jedoch nicht konkretisiert werden, weshalb die operative Methode als Einzeltherapie wie auch als Kombinationstherapie bei unserem Patientenkollektiv so gute Resultate zeigte.

Das schlechte Abschneiden der Protonenpumpeninhibitoren-Therapie interpretieren wir am ehesten aufgrund der Überbewertung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (falsch hohe Häufigkeit) und damit fehlender Wirksamkeit der Medikamente für das Kontaktgranulom.

Die Behandlungsdauer an der Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich betrug durchschnittlich 573 Tage (SD 996) respektive 18,8 Monate. Dieser Zeitraum wurde vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur letzten Kontrolle gerechnet. Das bedeutet, dass eine Heilung schon in dieser Zeitspanne auftreten konnte.

Im Vergleich zur Literatur zeigt sich bezüglich Heilungszeit folgendes: Peacher [23] berichtete über eine Zeitspanne von 1 Woche bis 5 Jahre, wobei 66% der Patienten innerhalb von 1 bis 3 Monaten eine komplette Remission aufwiesen. Zusätzlich unterschied er zwischen der Heilungszeit bei operativem Vorgehen und ohne Operation. Der Unterschied ist beträchtlich: 6,5 Monate versus 2,5 Monate. Diese Diskrepanz konnten auch Ylitalo und Lindestad [35] aufzeigen, allerdings in einer anderen Grössenordnung: mit Operation 17 Monate, ohne Operation 8 Monate. Carroll et al. [19] bildeten mit einer Heilungszeit von 12,4 Monaten nach Exzision und 5,8 Monaten nach konservativer Therapie quasi den Durchschnitt.

Wir stellen also fest, dass die Resultate sehr variabel sind. Dies mag an der Anzahl Patienten und vorhandenen oder fehlenden Komplikationen liegen. Von grösserer Bedeutung ist aber vielmehr, dass die konservative Behandlung ausnahmslos einer kürzeren Heilungszeit bedarf und somit wiederum gegen ein operatives Verfahren spricht. Was die Zeitperiode eines Rezidivauftritts nach erfolgter Operation betrifft, lag der Durchschnitt bei unserem Patientengut bei 84 Tagen (SD 38,5) respektive 2,8 Monaten. Havas et al. [27] berichteten über ein Rezidiv bei allen Patienten innerhalb von 6 Wochen, Kiese-Himmel und Kruse [33] nach 1,5 bis 7 Monaten. Lemos et al. [37] unterschieden zwischen einem Früh- (innerhalb 3 Monate nach Operation) und einem Spät-Rezidiv.

6.6 Stärken und Limitationen der Studie

Eine Stärke dieser Arbeit ist sicherlich das vergleichsweise ansehnliche Patientenkollektiv sowie die Analysierung von vielen unterschiedlichen Parametern, welche das laryngeale Kontaktgranulom ausmachen. Ausserdem wurden keine Patienten mit Intubationsgranulomen berücksichtigt (im Gegensatz zu den meisten anderen Studien), da jene aufgrund der klaren Ätiologie eine Entität für sich darstellen und deswegen gesondert betrachtet werden müssen. Limitierend ist jedoch das retrospektive Studiendesign. Es wurden bezüglich den möglichen begünstigenden Faktoren wie der gastroösophagealen Refluxerkrankung, der Stimmbelastung und einer psychischen Komponente keine einheitlichen Befragungen und / oder Anwendungen von Untersuchungsmethoden vorgenommen, sodass teilweise eine objektive Bewertung fehlt. Der Aspekt der funktionellen Stimmstörung konnte nur begrenzt interpretiert werden, da keine einheitliche Beurteilung zur Diagnosestellung verwendet wurde. Ferner ist oftmals nicht bekannt, ob weitere Behandlungen ausserhalb des Universitätsspitals Zürich stattgefunden haben, da ein Follow-up-Untersuch bei den meisten Patienten nicht durchgeführt wurde.

6.7 Unbeantwortete Fragen

Es bleibt weiterhin ungeklärt, welches der wichtigste auslösende Faktor ist. Ebenfalls weist die erfolgsversprechendste Therapieform, in unserer Studie die Operation, widersprüchliche Aussagen auf. Eine operative Therapie geht nicht die Kausalität an und ist rein symptombezogen. Die Rezidivhäufigkeit ist statistisch signifikant erhöht und die verlängerte Behandlungsdauer durch operatives Vorgehen gemäss anderen Studien belegt.

Um diese Fragen schlüssig beantworten zu können, sind weitere Studien - wenn möglich mit prospektivem Studiendesign - notwendig.

6.8 Fazit

Es konnte aufgezeigt werden, dass der gastroösophageale Reflux nicht die Hauptrolle der begünstigenden Faktoren spielt, sondern eher als indirekt wirkender Faktor fungiert.

Deswegen sollte die oftmals angewandte und teure Therapie mit den Protonenpumpen-inhibitoren gut überdacht werden sowie eine handfeste Indikation vorliegen.

In Hinsicht auf ein postoperatives Rezidiv ist es sinnvoll, die Verlaufskontrollen bis mindestens 3 Monate nach erfolgter Exzision durchzuführen, um kein Rezidiv zu verpassen.

7. Literaturverzeichnis

1. Storck C, Brockmann M, Zimmermann E, Nekahm-Heis D, Zorowka PG. Laryngeales Kontaktgranulom. Ätiologie, Symptomatik, Diagnose und Therapie. HNO 2009;57:1075-1080
2. Hoffman HT, Overholt E, Karnell M, McCulloch TM. Vocal process granuloma. Head Neck 2001;23:1061-1074
3. Ward PH, Zwitman D, Hanson D, Berci G. Contact ulcers and granulomas of the larynx: new insights into their etiology as a basis for more rational treatment. Otolaryngol Head Neck Surg 1980;88:262-269
4. Devaney KO, Rinaldo A, Ferlito A. Vocal process granuloma of the larynx - recognition, differential diagnosis and treatment. Oral Oncol 2005;41:666-669
5. Jackson C. Contact ulcer of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 1928;37:227-230
6. Virchow R. Über Pachydermia laryngis. Berliner Klin Wochenschr 1887;24:585-589
7. Miko TL. Peptic (contact ulcer) granuloma of the larynx. J Clin Pathol 1989;42:800-804
8. Sieron J, Johannsen HS. Das Kontaktgranulom: Symptomatik, Ätiologie, Diagnostik, Therapie. Laryngorhinootologie 1992;71:193-197
9. Wendler J, Seidner W, Eysholdt U. Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie. 2005:486
10. Cooper M, Nahum AM. Vocal rehabilitation for contact ulcer of the larynx. Arch Otolaryngol 1967;85:41-46
11. Benjamin B, Croxson G. Vocal cord granulomas. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985;94:538-541
12. Nasri S, Sercarz JA, McAlpin T, Berke GS. Treatment of vocal fold granuloma using botulinum toxin type A. Laryngoscope 1995;105:585-588
13. Bloch CS, Gould WJ, Hirano M. Effect of voice therapy on contact granuloma of the vocal fold. Ann Otol Rhinol Laryngol 1981;90:48-52
14. Kambic V, Radsel Z. Acid posterior laryngitis. Aetiology, histology, diagnosis and treatment. J Laryngol Otol 1984;98:1237-1240
15. Emami AJ, Morrison M, Rammage L, Bosch D. Treatment of laryngeal contact ulcers and granulomas: a 12-year retrospective analysis. J Voice 1999;13:612-617
16. Farwell DG, Belafsky PC, Rees CJ. An endoscopic grading system for vocal process granuloma. J Laryngol Otol 2008;122:1092-1095
17. Halum SL, Miller P, Early K. Laryngeal granulomas associated with superior laryngeal nerve paresis. J Voice 2010;24:490-493
18. Wang CP, Ko JY, Wang YH, Hu YL, Hsiao TY. Vocal process granuloma - A result of long-term observation in 53 patients. Oral Oncol 2009;45:821-825

19. Carroll TL, Gartner-Schmidt J, Statham MM, Rosen CA. Vocal process granuloma and glottal insufficiency: an overlooked etiology? *Laryngoscope* 2010;120:114-120
20. Peacher G, Holinger P. Contact ulcer of the larynx; the role of vocal reeducation. *Arch Otolaryngol* 1947;46:617-623
21. Maier W, Lohle E, Welte V. Pathogenetische und therapeutische Aspekte des Kontaktgranuloms. *Laryngorhinootologie* 1994;73:488-491
22. Baker DC. Contact ulcers of the larynx. *Laryngoscope* 1954;64:73-78
23. Peacher GM. Vocal therapy for contact ulcer of the larynx. A follow-up of 70 patients. *Laryngoscope* 1961;71:37-47
24. Brodnitz F. Contact ulcer of the larynx. *Arch Otolaryngol* 1961;74:90-100
25. Von Leden H, Moore P. Contact ulcer of the larynx. Experimental observations. *Arch Otolaryngol* 1960;72:746-752
26. Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 1968;78:1937-1940
27. Havas TE, Priestley J, Lowinger DS. A management strategy for vocal process granulomas. *Laryngoscope* 1999;109:301-306
28. Ylitalo R, Ramel S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma: a prospective controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:441-446
29. Mans EJ, Kuhn AG, Lamprecht-Dinnesen A. Psychosomatischer Befund bei Patienten mit Kontaktgranulom - erste Ergebnisse. *HNO* 1992;40:346-351
30. Kiese-Himmel C, Pralle L, Kruse E. Psychological profiles of patients with laryngeal contact granulomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255:296-301
31. Kiese-Himmel C, Kruse E. Das laryngeale Kontaktgranulom - ein psychosomatisches Störungsbild? *Folia Phoniatr Logop* 1994;46:288-297
32. Öhman L, Olofsson J, Tibbling L, Ericsson G. Esophageal dysfunction in patients with contact ulcer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:228-230
33. Kiese-Himmel C, Kruse E. Ein Follow-up von Patienten mit laryngealem Kontaktgranulom. *HNO* 1997;45:389-395
34. Hillel AT, Lin LM, Samlan R, et al. Inhaled triamcinolone with proton pump inhibitor for treatment of vocal process granulomas: a series of 67 granulomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119:325-330
35. Ylitalo R, Lindestad PA. A retrospective study of contact granuloma. *Laryngoscope* 1999;109:433-436
36. Ylitalo R, Lindestad PA. Laryngeal findings in patients with contact granuloma: a long-term follow-up study. *Acta Otolaryngol* 2000;120:655-659
37. Lemos EM, Sennes LU, Imamura R, Tsuji DH. Vocal process granuloma: clinical characterization, treatment and evolution. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005;71:494-498

38. Ylitalo R, Hammarberg B. Voice characteristics, effects of voice therapy, and long-term follow-up of contact granuloma patients. *J Voice* 2000;14:557-566
39. De Lima Pontes PA, De Biase NG, Gadelha EC. Clinical evolution of laryngeal granulomas: treatment and prognosis. *Laryngoscope* 1999;109:289-294
40. Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968;78:1941-1947
41. Grontved AM, West F. pH monitoring in patients with benign voice disorders. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:229-231
42. Tsunoda K, Ishimoto S, Suzuki M, et al. An effective management regimen for laryngeal granuloma caused by gastro-esophageal reflux: combination therapy with suggestions for lifestyle modifications. *Acta Otolaryngol* 2007;127:88-92
43. Toohill RJ, Kuhn JC. Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med* 1997;103:100S-106S
44. Scheid SC, Anderson TD, Sataloff RT. Nonoperative treatment of laryngeal granuloma. *Ear Nose Throat J* 2003;82:244-245
45. Koufman J, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report. *J Voice* 1996;10:215-216
46. Vavricka SR, Storck CA, Wildi SM, et al. Limited diagnostic value of laryngopharyngeal lesions in patients with gastroesophageal reflux during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:716-722
47. Mans E, Kühn A, Lamprecht-Dinnesen A. Persönlichkeitsmerkmale von Patienten mit Kontaktgranulom. *Laryngorhinootologie* 1993;72:225-230
48. Leonard R, Kendall K. Effects of voice therapy on vocal process granuloma: a phonoscopic approach. *Am J Otolaryngol* 2005;26:101-107
49. Habermann G. Sonderformen und Folgekrankheiten der funktionellen Dysphonie - das Kontaktgranulom. *Arch Ohr Nase Kehlk Heilkd* 1980;227:246-249

8. Verdankungen

Ich möchte mich bei allen, die mir die Arbeit an meiner Dissertation ermöglichten und erleichterten, ganz herzlich bedanken:

- Herrn KD Dr. med. Jörg Bohlender - Oberarzt und Leiter der Abteilung Phoniatrie und Klinische Logopädie der ORL-Klinik des Universitätsspitals Zürich - der sich freundlicherweise bereit erklärte, die Dissertation zu leiten und stets für Fragen und Antworten sowie Anregungen zur Verfügung stand.
- Herrn Prof. Dr. med. Peter Ott - ehemaliger Leitender Arzt und Leiter der ORL-Poliklinik des Universitätsspitals Zürich - der den Grundstein zu dieser Studie setzte, sie durch sein grosses Engagement ins Rollen brachte und zum Abschluss der Arbeit beratend zur Seite stand.
- Frau Dr. Meike Brockmann-Bauser - PhD MSc, Fachleitung Klinische Logopädie der ORL-Klinik des Universitätsspitals Zürich - die hinsichtlich Inhalt und Statistik eine grosse Hilfestellung bot.
- Frau Dr. Malgorzata Roos - Abteilung Biostatistik der Universität Zürich - die mich bei der Statistik tatkräftig unterstützte.
- Herrn Prof. Dr. med. Alex Soltermann - Leitender Arzt des Instituts für Klinische Pathologie des Universitätsspitals Zürich - für die Bereitstellung der Histologiebilder.
- Meinem Partner Stefan, der meine Arbeit korrekturles und mit seinen konstruktiven Anregungen sowie technischen Fertigkeiten eine grosse Hilfe war.
- Meiner Familie, welche mich schon während dem Studium stets unterstützte und sich auch für das Gegenlesen der Arbeit Zeit nahm.